

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

# *P o t r d i l o*

## *C e r t i f i c a t e*

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

26.6.2003 (26.jun.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300157

(54) Naziv (*Title*):

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 takсне tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 19.1.2005



Janez Kuček-Mezek  
podsekretar



## ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

### 1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba, d.d.

Sektor intelektualna lastnina

Verovškova 57, SI - 1526 Ljubljana, Slovenija

tel.: 580 20 05

faks: 568 21 23

šifra: pš/ 573

Potrdilo o prejemu prijave  
(izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 26. 6. 2003

Številka prijave: P-200300157

Žig urada in podpis:



Registrska številka:

### 2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba, d.d.

Verovškova 57

SI - 1526 Ljubljana

Slovenija

### 3. Zastopnik:

### 4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43 SI-1000 Ljubljana

### 5. Naziv izuma:

Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

### 6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

### 7. Dodatne zahteve:

- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem  
☐ predhodna objava patenta po preteku \_\_\_\_ mesecev  
☐ prijava je izločena iz prijave številke:

### 8. Izjava:

- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

### 9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 6 strani  
☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 1 strani; število zahtevkov: 8  
☒ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: 2  
☒ povzetek  
☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine  
☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati  
☐ pooblastilo zastopniku  
☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_\_  
☐ potrdilo o razstavnih prednostni pravici  
☐ podatki o drugih praviteljih  
☐ podatki o drugih izumiteljih  
☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu  
☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki  
☐ \_\_\_\_\_



REPUBLIKA SLOVENIJA  
MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO  
URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELKTUALNO LASTNINO

Prijeto dne:

26-06-2003

Dobrena editaja:

Podpis:

Odstavo priporočeno dne:

*Urad RS za intelektualno lastnino  
Kotnikova 6, 1000 Ljubljana*

**Verovškova 57  
1526 Ljubljana**

**Telefon: 01/580 21 11  
Telefaks: 01/568 35 17**

**Sektor intelektualna  
lastnina**

**Telefon: 01/534 89 63  
01/580 20 05  
Telefaks: 01/568 21 23**

**L-6-2003**

**Naš znak: PS/523**

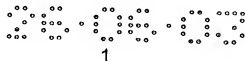
**Vaš znak:**

*Priloga k zahtevi za podelitev patenta*

Podatki o drugih izumiteljih patenta:  
Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

Peter Svete, Gradišnikova 14, SI 1353 Borovnica

Zoran Ham, Trg Franca Fakina 7, 1420 Trbovlje



## Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

### Področje tehnike, v katero spada izum

(IPC<sup>7</sup> C 07 D 403/10, A 61 K 9/19)

Pričujoči izum spada v področje kemije heterocikličnih spojin in farmacevtske industrije ter se nanaša na novo kristalno obliko farmacevtsko uporabne kristalinične kaljeve soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola in nov način njene priprave.

### Tehnični problem

2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazol z generičnim imenom losartan deluje na zadnjo stopnjo kaskadnega sistema renin-angiotenzin in sicer tako, da se veže na receptor za angiotenzin II. Izkoriščajoč ta biokemijski učinek se v splošnem uporablja kot učinkovito antihipertenzivno sredstvo v obliki kaljeve soli (od tu naprej losartan kalij). V farmacevtskih pripravkih je pogosto kombiniran z diuretiki.

Obstaja potreba po losartanu oziroma njegovi soli visoke čistote v takšni obliki, da se jo enostavno vgradi v farmacevtsko formulacijo, ki zagotovi visoko biološko razpoložljivost. Za vgradnjo v farmacevtsko obliko morajo imeti učinkovine določene želene fizikalno-kemijske lastnosti, poleg visoke čistosti zahtevamo primerno stabilnost, nehigroskopnost, ustrezno topnost in kompatibilnost z pomožnimi snovmi.

### Stanje tehnike

Substituirani imidazoli z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem regulacije krvnega pritiska, med katere spada tudi losartan, so bili razkriti v patentih EP 253310 in US 5138069.

Znano je, da obstaja losartan kalij v večih polimorfnih oblikah [K. Raghavan et al., Pharm. Res., 1993, 103 900-904; L. S. Wu et al., Pharm. Res., 1993, 10, 1793-1795]. Avtorji patenta US 5608075 navajajo, da polimorfna oblika I, ki je karakterizirana z DSC endotermo pri 229.5 °C pri segrevanju prehaja v polimorfno obliko II, ki je karakterizirana z endotermnim maksimumom taljenja pri 273.2°. Oblika I je stabilna na sobni temperaturi, medtem ko je oblika II stabilna pri višjih temperaturah. Zardai tega se oblika II pri normalnih pogojih rokovanja postopoma pretvarja v termodinamsko stabilnejšo obliko I.

SI 200300145 podaja losartan kalij v polimorfni obliki z vezano vodo, (pri čemer je bilo vode od 7 do 12 masnih odstotkov), poimenovani oblika III. V patentu je navedeno, da je bila oblika III izolirana v obliki s tremi vezanimi molekulami vode na molekulo losartan kalija, pri segrevanju pa je nastala tudi polimorfna oblika z dvema vezanima molekulama vode na molekulo losartan kalija. Fizikalne analize te oblike so pokazale da gre za polimorfno obliko v obliki dihidrata torej z dvema kristalno vezanima molekulama vode na molekulo losartan kalija. Podobno snov so uspeli pripraviti avtorji patentne prijave WO 03048135, ki so pripravili polimorfno obliko z vezano med 12 % in 16 % vode (masni odstotki). Navedena patentna prijava podaja tudi nadaljnji dve polimorfni obliki losartana karakterizirani z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu za obliko, ki so jo poimenovali Form IV okoli 2  $\theta$ : 4.3, 15.6 in 23.4° ter nadaljnjo polimorfno obliko, ki so jo poimenovali Form V, karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu okoli 2  $\theta$ : 6.4, 12.2, 20.7, 21.5 in 22.5°.

Ravno tako je iz patenta SI 200300025 znano, da se da pripraviti alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana v obliki finega amorfnega prahu z liofilizacijo vodne raztopine alkalijske ali zemljoalkalijske soli losartana ali enake glede na SI 200200145 z odparevanjem.

Znano je da zgolj določena oblika polimorfa ne zagotavlja nujno primernih fizikalno-kemijskih lastnosti. V US 5859258 so kristalizirali losartan polimorfne oblike I iz zmesi *i*-propanola in 2.4 – 2.6% vode. Ugotovili so, da lahko

nekontrolirana kristalizacija privede do tvorbe velikih trodimenzionalnih skupkov, ki so neprimerni za vgradnjo v farmacevtsko obliko, v smislu izuma pa navajajo zelo strogo kontroliran proces, v katerem je treba izpolniti kar 14 različnih pogojev, da zagotovijo primerno obliko delcev za farmacevtsko uporabo.

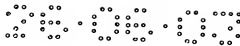
Iz stanja tehnike je razvidno, da je bistven element priprave kristalnih oblik losartan kalija z vezano vodo prisotnost vode v kombinaciji z ustreznim topilom v primernem razmerju ali prisotnost vode v obliki atmosfertske vlage. Kristalna oblika z okoli 7 do okoli 12 % vode je bila izolirana iz kombinacije topil in vode ali z izpostavitvijo amorfnе substance atmosfertski vlagi, kristalna oblika z od 12 do 16 % vode pa je bila pripravljena zgolj z izpostavitvijo amorfne losartan kalija ali losartan kalija oblike I z relativno dolgo izpostavitvijo kontrolirani zračni vlagi nad 80% relativen vlažnosti.

Za razliko od US 5859258, kjer so kristalizirali losartan kalij oblike I iz kombinacije alkohola in vode se da glede na WO 03048135 pripraviti polimorfno obliko Form IV z raztapljanjem losartan kalija v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom diklorometana, pri čemer se tvori suspenzija, ter polimorfno obliko Form V z raztapljanjem losartan kalija v topilu z vreliščem pod 135 °C ter dodatkom heksana. Za oba postopka kot najprimernejše topilo patentna prijava navaja C<sub>1</sub> do C<sub>6</sub> alkohole, ter v primerih navaja zgolj etanol.

#### Opis slik

Slika 1: rentgenski praškovni difraktogram polimorfne oblike X kalijeve soli losartana.

Slika 2: DSC diagram polimorfne oblike losartan kalija dobljene po postopku opisanem v Poskusu 4.



## Opis rešitve tehničnega problema z izvedbenimi primeri

Predmet našega izuma je popolnoma nova kristalna oblika losartan kalija.

Glede na postopek opisan v WO 03048135, ki uči tvorbo Forma V iz topilnega sistema vsebujočega enega od  $C_1$   $C_6$  alkoholov in heksan, bi pričakovali, da bi tudi iz topilnega sistema metanol – heksan izolirali polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli  $6.4$ ,  $12.2$ ,  $20.7$ ,  $21.5$  in  $22.5^\circ$ .

Presenetljivo pa se je izkazalo, da če kalijevo sol losartana oblike I raztopimo v metanolu in dobljeno raztopino skoncentriramo do goste steklaste mase, jo med mešanjem zlijemo v heksan ter dobljeno oborino filtriramo in previdno sušimo dobimo povsem novo polimorfno obliko z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli  $6.9$ ,  $13.8$ ,  $20.6$ ,  $24.0$ ,  $24.8$ ,  $28.7$  in  $29.2^\circ$ .

Zanimivo je ista kristalna oblika nastane skupaj z že znano polimorfno obliko I če smo losartan kalij oblike I raztopili v zmesi metanola in vode ter dobljeno raztopino skoncentrirali in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlili v diisopropileter.

Kristalno obliko kalijeve soli losartana karakterizirano z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli  $6.9$ ,  $13.8$ ,  $20.6$ ,  $24.0$ ,  $24.8$ ,  $28.7$  in  $29.2^\circ$  smo poimenovali polimorfna oblika X. Glede na način izolacije so predmet izuma tudi solvati polimorfne oblike X losartan kalija.

Predmet predloženega izuma so tudi farmacevtski pripravki, ki vsebujejo polimorfno obliko X losartan kalija ali solvate polimorfne oblike X losartan kalija. Primerna dnevna doza vsebuje 1 do 500 mg polimorfne oblike X losartan kalija ter lahko vsebuje druge primerne učinkovine na primer diuretik.

Farmacevtski pripravek je lahko v obliki primerni za peroralno oziroma parenteralno uporabo in je indiciran na primer za zdravljenje hipertenzije, farmacevtski pripravek, ki je predmet tega izuma je lahko tako na primer v obliki



tablet, kapsul, pelet, granul in supozitorijev. Trdne farmacevtske oblike so lahko obložene, na primer z namenom povečanja peletibilnosti ali uravnavanja razpadnosti oziroma absorpcije.

V skladu s predmetom našega izuma se da pripraviti filmsko obložene tablete po postopku direktne suhe zmesi ali po postopku mokre granulacije ali s katerikoli primernim postopkom znanim v farmaciji.

### Eksperimentalni del

#### Rentgenska praškovna analiza (XRD)

V uporabili smo aparaturo Philips PW1710 z refleksijsko tehniko pri pogojih:  $\text{CuK}\alpha$  radiacija, območje od  $2^\circ$  do  $37^\circ 2\theta$ , korak  $0.04^\circ 2\theta$ , integracijski čas 1 sekunda).

Tipičen difraktogram polimorfne oblike X losartan kalija je prikazan na priloženi Sliki 1.

#### Diferencialna termična analiza (DSC)

DSC termogram vzorca izoliranega po postopku opisanem v Poskusu 4 je prikazan na Sliki 2. Pri ponovnem snemanju sušenega vzorca smo dobili bistveno enak DSC termogram.

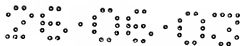
V naslednjih izvedbenih primerih, ki pojasnjujejo, vendar v ničemer ne omejujejo našega izuma, podajamo nam znane najboljše načine priprave nove farmacevtsko uporabne polimorfne oblike losartana v skladu s predloženim izumom.

#### **Poskus 1**

##### **(priprava amorfnе kalijeve soli losartana)**

29.3 g čiščenega losartana suspendiramo v 293 ml vode. Pri sobni temperaturi naravnamo pH na 9.3 z 10% vodno raztopino kalijevega hidroksida. Reakcijska





zmes se zbistri. Raztopino filtriramo in liofiliziramo. Dobimo bel, popolnoma amorfen produkt losartan kalij v količini 31.8 g.

### **Poskus 2**

10 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v zmesi 200 ml metanola in 1.2 ml vode. Dobljeno raztopino skoncentriramo na volumen 13 ml in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 500 ml dietiletra. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter jo filtriramo. Sušimo pri temperaturi 45 °C v vakuumu. Dobitek 9.3 g.

### **Poskus 3**

**(priprava kalijeve soli losartana vsebujoče polimorfno obliko X)**

10 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v zmesi 200 ml metanola in 1.2 ml vode. Dobljeno raztopino skoncentriramo na volumen 35 ml in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 500 ml diisopropiletra. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter jo filtriramo in posušimo. Dobitek 9.93 g.

### **Poskus 4**

**(priprava polimorfne oblike X kalijeve soli losartana)**

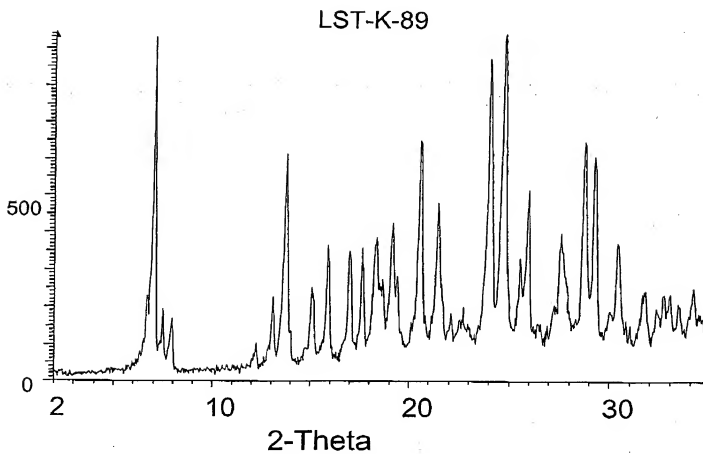
1 g kalijeve soli losartana oblike I raztopimo v 20 ml metanola. Dobljeno raztopino skoncentriramo do goste, steklaste mase in jo med mešanjem pri sobni temperaturi zlijemo v 100 ml n-heksana. Dobljeno oborino mešamo pri sobni temperaturi 1 uro ter filtriramo. Previdno posušimo. Dobitek 0.92 g.



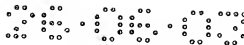
### Patentni zahtevki

1. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana označena s tem, da obstaja v kristalni obliki in ima njen rentgenski praškovni difraktogram uklone pri  $2\theta$  okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in  $29.2^\circ$ .
2. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana po zahtevku 1, označena s tem, da ima rentgenski praškovni difraktogram v bistvu, kot je prikazan na Sliki 1.
3. Polimorfna oblika X kalijeve soli losartana po zahtevku 1, označena s tem, da obstaja v kristalni obliki v obliki solvata.
4. Postopek priprave polimorfne oblike X kalijeve soli losartana in njenih solvatom označen z izolacijo iz zmesi metanola in heksana.
5. Postopek v skladu z zahtevkom 4 označen s tem, da vsebuje naslednje korake:
  - a) da se pripravi metanolna raztopina kalijeve soli losartana,
  - b) da se dobljena raztopina skoncentrira,
  - c) da se dobljena koncentrirana raztopina zmeša z heksanom,
  - d) da se izolira polimorfna oblika X losartan kalija.
6. Farmacevtski pripravek, ki vsebuje kot aktivno učinkovino polimorfno obliko X kalijeve soli 2-n-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola ali njene solvate.
7. Uporaba polimorfne oblike X kalijeve soli losartana za pripravo zdravila.
8. Uporaba polimorfne oblike X kalijeve soli losartana po zahtevku 7 za pripravo zdravila za zdravljenje hipertenzije.

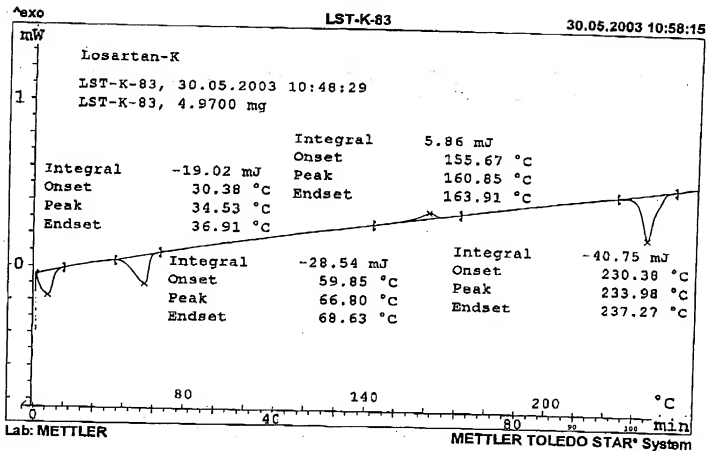
Lek farmacevtska družba d.d.



Slika 1



2/2



Slika 2



## Priprava tetrazolskega derivata v novi kristalni obliki

### Izvleček

Nova kristalna oblika farmacevtsko uporabne kristalinične soli 2-*n*-butil-4-kloro-5-hidroksimetil-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-il)[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-1H-imidazola označena z najmočnejšimi ukloni v rentgenskem praškovnem difraktogramu pri  $2\theta$  okoli 6.9, 13.8, 20.6, 24.0, 24.8, 28.7 in 29.2° je bila pripravljena iz znanih polimorfnih oblik iz kombinacije topil, ki vsebujejo metanol.

REPUBLIC OF SLOVENIA  
Ministry of Economic Affairs

---

SLOVENIAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

*Certificate*

Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:

(22) Application Date:

26 June 2003

(21) Application No.:

P-200300157

(54) Title:

Preparation of tetrazole derivatives in novel crystal form

For issuing of said document the stamp at the amount of 255.00 SIT paid according to first paragraph, no. 4 of the stamp tax of the Law Act governing the stamps (The Official Gazette of RS, No. 8/00 and further).

Ljubljana, 19 January 2005

Janez Kuček-Mezek  
Vice Secretary

L. S.  
Republic of Slovenia  
Ministry of Economic Affairs  
Slovenian Intellectual Property Office  
Ljubljana

**REQUEST FOR A PATENT GRANT**

<b>1. Address for correspondence:</b>  LEK Pharmaceuticals d.d. Intellectual Property Department Verovškova 57, SI – 1526 Ljubljana, Slovenia  Telephone: 580 20 05 Fax: 568 2123      code: pš/573	<b>Acknowledgement of the application (for official use only)</b>  Date of application receipt: 26 June 2003  Application number: P-200300157
<b>2. Applicant</b> (Family name followed by given name and address; for a legal entity, full official designation Lek Pharmaceuticals d.d. Verovškova 57 SI - 1526 Ljubljana Slovenia	<b>Stamp and signature:</b>
<b>3. Representative:</b>	<b>Registration No.:</b>
<b>4. Inventor</b> (Family name followed by given name and address):  Ljubo Antončič, Podmiljščakova 43, SI-1000 Ljubljana	
<b>5. Title of invention:</b>  Preparation of tetrazole derivatives in a novel crystal form	
<b>6. Claimed priority right:</b>	
<b>7. Additional requests:</b> <input type="checkbox"/> application for a shortened duration patent <input type="checkbox"/> preliminary publication after the expiry of ____ months <input type="checkbox"/> application is divided from the application no.:	
<b>8. Statements:</b> <input type="checkbox"/> statement of common representative	

**9. Enclosures:**

- x Description of the invention, having 6 pages
- x Patent claim (claims), having 1 pages; number of claims: 8
- x Schemes (if required for patent description); number of sheets: 2
- x Abstract
- ☐ Voucher for the settlement of fees
- ☐ Declaration of depositing the biological material if it is an invention which cannot be described
- ☐ Authorisation to the representative
- ☐ General authorisation to the representative is deposited in the office under no. ....
- ☐ Declaration on priority right
- ☐ Information about additional applicants
- x Information about additional inventors
- ☐ Presentation of nucleotide or amino acid sequence in the description
- ☐ Application was previously faxed or mailed in electronic form
- ☐ \_\_\_\_\_

A. Košak

Applicant's (representative's) family name  
followed by given name and signature,